

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 8 月 29 日 (29.08.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/066030 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/196, 31/5575, 9/20, 9/28, 9/48, 9/16, 47/14, 47/38, A61P 43/00, 29/00, 19/02, 19/00, 21/00, 25/06, 15/00, 19/06, 13/10, 27/02
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/01474
- (22) 国際出願日: 2002 年 2 月 20 日 (20.02.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2001-46430 2001 年 2 月 22 日 (22.02.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 酒井 芳紀 (SAKAI, Yoshiki) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 勝部 伸夫 (KATSUBE, Nobuo) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 西浦 昭雄
- (NISHIURA, Akio) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihisa); 〒103-0013 東京都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビル 7 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITIONS COMPRISING DICLOFENAC AND ORNOPROSTIL

(54) 発明の名称: ジクロフェナクとオルノプロステルからなる医薬組成物

(57) Abstract: Medicinal compositions containing diclofenac or its nontoxic salt and ornoprostil. Compared with commercially available diclofenac tablets and Arthrotec tablets, the above compositions comprising a combination of diclofenac with ornoprostil are expected as exerting a quick effect with little side effects (in particular, digestive ulcer, diarrhea/vomiting and renal failure) and having excellent antipyretic, analgesic and antiinflammatory effects.

(57) 要約:

ジクロフェナクまたはその非毒性塩およびオルノプロステルを含有する
医薬組成物。ジクロフェナクまたはその非毒性塩およびオルノプロステル
との組み合わせからなる医薬組成物は、市販のジクロフェナク錠およびア
ースロテック錠に比し、速効性が期待でき、副作用（特に消化器潰瘍、下
痢／嘔吐、および腎障害）が少なく、優れた解熱、鎮痛、消炎剤効果を有
する。

WO 02/066030 A1

BEST AVAILABLE COPY

明細書

ジクロフェナクとオルノプロステルからなる医薬組成物

5 技術分野

本発明は、ジクロフェナクまたはその非毒性塩とオルノプロステルとを含有する医薬組成物に関する。

発明の背景

- 10 従来より、解熱、鎮痛、消炎剤として、すなわち慢性関節リウマチ、変形性関節炎、腰痛等に対して、非ステロイド性抗炎症剤 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug; 以下NSAIDと略記する。) が有効であることが知られ、これまで数多くの化合物が上市されてきた。NSAIDにおけるこれらの作用機作はアラキドン酸からのPGH₂合成経路であるシクロオ
- 15 キシゲナーゼ酵素 (COX I とCOX II が知られている。) を阻害し、各種プロスタグランジン類 (例えば、PGE₂、PGI₂、PGF_{2α}、TXA₂、PGD₂等) の生合成を抑制することにあると言われている。代表的なNSAIDとして、例えばジクロフェナクナトリウム (Diclofenac sodium: sodium o-(2,6-dichloroanilino)-phenylacetate)、インドメタシン (Indomethacin: 1-(p-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-acetic acid)、ア
- 20 セメタシン (Acemethacin: 2-[2-[1-(p-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-yl]-acetoxy]acetic acid) 等がある。

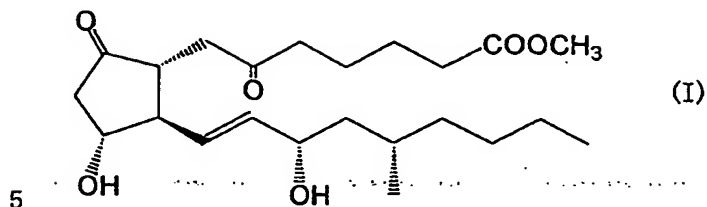
- ところが、NSAIDは、消化器において粘膜保護作用を有するプロスタグランジン生合成 (主にPGI₂、PGE₂と言われている。) を阻害する
- 25 ため、胃粘膜障害、胃潰瘍、十二指腸潰瘍といった消化器障害 (以下、消化器障害という) を引き起こしたり、腎臓でのプロスタグランジン生合成

(主にPGI₂、PGE₂と言われている。)を阻害し、腎血流量を低下させる等のため腎障害を増悪化させたりするという重篤な副作用がある。これらの副作用のうち消化器障害に対して、これまで抗潰瘍剤、例えばテプレノン (Teprenone:3:2(5E:5Z)geometrical mixture of(9E, 13E)-6, 10, 14, 18-tetramethyl-5, 9, 13, 17-nonadecatetraen-2-one)、レバミピド(Rebamipide:(±)-2-(4-chlorobenzoylamino)-3-[2(1H)-quinolinon-4-yl]propionic acid)、エカベトナトリウム (Ecabet sodium:(+)-(1R, 4aS, 10aR)-1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-octahydro-1, 4a-dimethyl-7-(1-methylethyl)-6-sulfo-1-phenanthrenecarboxylic acid 6-sodium salt pentahydrate)等の防御因子増強剤; 酸分泌抑制剤(プロトンポンプインヒビター (PPI)、例えばランソプラゾール (Lansoprazole:(±)-2-[[[3-methyl-4-(2, 2, 2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole)、オメプラゾール (Omeprazole:(±)-5-methoxy-2-[[[4-methoxy-3, 5-dimethyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole)等; H₂ブロッカー、例えば塩酸ラニチジン (Ranitidine hydrochloride:N-[2-[[5-[(dimethylamino)methyl]furfuryl]thio)ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1, 1-ethenediamine hydrochloride)、ファモチジン (Famotidine:3-[[[2-[(diaminomethylene)amino]-4-thiazolyl]-methyl]thio]-N²-sulfamoylpropionamide)等); または後述するミソプロストール等の攻撃因子抑制剤との併用投与によって消化器障害を抑える方法が採られている。

従来技術

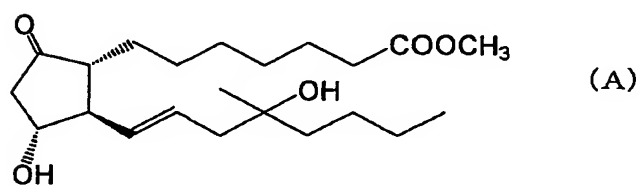
プロスタグランジン(以下、PGと略記する。)は、生体の種々の組織から分泌される生理活性物質である。その作用は、血流増加作用、血小板凝集抑制作用、胃酸分泌抑制作用、胃粘膜保護作用、子宮収縮作用など広範囲にわたり、少量で強力な作用を発揮するが、短時間で不活性体に代謝

されるという欠点を有している。そのため安定な誘導体が数多く合成され、そのうち、幾つかは抗潰瘍剤として既に上市されている。例えば、式 (I)

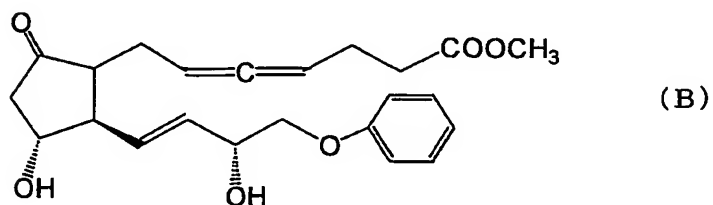


で示される 17 S, 20-ジメチル-6-ケト-PGE₁メチルエステル (一般名: オルノプロスチル (Ornoprostil) ; 以下、オルノプロスチルという。)、式 (A)

10



15 で示される 15-デオキシ-16-ヒドロキシ-16-メチル-PGE₁メチルエステル (一般名: ミソプロストール (Misoprostol) ; 以下、ミソプロストールという。)、および式 (B)



で示される 16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール- Δ^4 - PGE_2 メチルエステル（一般名：エンプロスチル（Enprostil））の 3 化合物が上市されている。

5 従来から、NSAIDの有する消化器障害を軽減する目的で、PG類を用いることが試みられている。例えば、インドメタシンとオルノプロスチル、アセメタシンとオルノプロスチルとを併用投与すると、NSAIDの単独投与に比して消化器障害が軽減されたことが報告されている（Progress in Medicine, 9(7), 183-190 (1989)参照。）。

10 また、最近では、ジクロフェナクナトリウムとミソプロストールを含有する合剤（アースロテック錠：商品名）が開発され、欧米では既に上市されている。しかしながら、このようなNSAIDとPG類との組み合わせは、解熱、鎮痛、消炎作用または消化器障害の軽減作用が十分でなかったり、PGの副作用（下痢、腹痛、腹部膨満感、消化不良、悪心、嘔吐等）
15 が発生したりするため、十分に満足できる組み合わせとはいえない。例えば、先述したジクロフェナクナトリウムとミソプロストールを含有する合剤の投与では、ジクロフェナクナトリウム単独投与に比してPGの副作用（下痢、腹痛、腹部膨満感、消化不良、悪心、嘔吐等）が多発したことが上記合剤の添付文書に記載されている。

20

発明の開示

従って、本発明の課題は、NSAIDの作用（解熱、鎮痛、消炎作用）を生かし、かつ副作用（消化器障害、腎障害）を軽減し、さらにPGの副作用（下痢、嘔吐等）を抑え得るNSAIDとPG類との組み合わせを見
25 い出すことにある。

前記課題に鑑み、本発明者らは、NSAIDとPG類との最も効果的な

組み合わせを鋭意検討した結果、NSAIDの中で最強の鎮痛、解熱、消炎効果を有するジクロフェナクまたはその非毒性塩とオルノプロスチルとの組み合わせが最適であることを見出し、本発明を完成した。

更に、本発明者らは、ジクロフェナクまたはその非毒性塩とオルノプロ
5 スチルの投与時期について検討した結果、両者を同時に投与するかまたは
オルノプロスチルの投与をジクロフェナクまたはその非毒性塩の投与より
早い時期に行うと、解熱、鎮痛、消炎作用を弱めることなく、消化器障害
の出現率が最小になることを見出した。

また、本発明者らは、中鎖脂肪酸トリグリセリド（以下、MCTと略す
10 ことがある。）を用いることにより、理想的な放出パターンを有する単一
製剤（ジクロフェナクまたはその非毒性塩とオルノプロスチルを一製剤中
に含有する配合剤）を製造することにも成功した。

さらに、オルノプロスチルが腎障害（グリセロール誘発腎障害）にも有
効であることを初めて、確認した。従って、オルノプロスチルとジクロフ
15 エナクの配合剤では、ジクロフェナクの副作用である腎障害の増悪化を軽
減することも期待できる。

すなわち、本発明は、

1. ジクロフェナクまたはその非毒性塩とオルノプロスチルとを含有する
医薬組成物、
- 20 2. 解熱、鎮痛および／または消炎剤である前項1記載の医薬組成物、
3. 慢性関節リウマチ、リウマチ熱、変形性関節症、強直性脊椎炎、変形
性脊椎症、間接周囲炎、頸肩腕症候群、腱膜炎、神経痛、関節痛、筋肉痛、
腰痛、手術後・外傷後・抜歯後の痛み、炎症、捻挫痛、打撲痛、歯痛、頭
痛、痛風の痛み、月経痛、月経困難症、後陣痛、骨盤内炎症、背盤内炎症、
25 膀胱炎、前眼部炎症および／または急性上気道炎の治療および／または予
防剤である前項2記載の医薬組成物、

4. ジクロフェナクまたはその非毒性塩が誘発する消化器障害および／または腎障害が軽減された前項 2 または 3 記載の医薬組成物。
5. ジクロフェナクまたはその非毒性塩が誘発する消化器障害が軽減された前項 4 記載の医薬組成物。
- 5 6. 消化管内で、ジクロフェナクまたはその非毒性塩の放出と同時またはその放出前にオルノプロスチルが放出される前項 1 記載の医薬組成物の製剤、
7. ジクロフェナクまたはその非毒性塩、オルノプロスチルおよびオルノプロスチルの安定化剤を含有する前項 6 記載の製剤、
- 10 8. さらに、懸濁化剤を含有する前項 7 記載の製剤、
9. ジクロフェナクとオルノプロスチルを混合したソフトカプセルである前項 6 乃至 8 のいずれかに記載の製剤、
- 10 10. オルノプロスチルとジクロフェナクを混合した錠剤である前項 6 または 7 記載の製剤、
- 15 11. ジクロフェナクを核にし、オルノプロスチルでコーティングした錠剤である前項 6 または 7 記載の製剤、
12. オルノプロスチルを含有する溶液とジクロフェナクを含有するソフトカプセルとを含有するハードカプセルである前項 6 または 7 記載の製剤、
13. オルノプロスチルを含有する顆粒、カプセルまたは錠剤と、ジクロ
- 20 フェナクを含有する顆粒、カプセルまたは錠剤とを含有するハードカプセルである前項 6 または 7 記載の製剤、
14. オルノプロスチルの安定化剤が中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) である前項 7 記載の製剤、
15. オルノプロスチルが溶解し、ジクロフェナクまたはその非毒性塩が分散している MCT 液を含有するカプセルである前項 14 記載の製剤、
- 25 16. オルノプロスチルの MCT 溶液とジクロフェナクまたはその非毒性

- 塩を含有する錠剤またはカプセルとを含有するハードカプセルである前項 1 4 記載の製剤、
- 1 7. オルノプロスチルの M C T 溶液を含有するカプセルとジクロフェナクまたはその非毒性塩を含有する錠剤またはカプセルとを含有するハード
- 5 カプセルである前項 1 4 記載の製剤、
- 1 8. オルノプロスチルの M C T 溶液を含有するカプセルと、水溶性ポリマーを含有するコーティング剤で被覆してなるジクロフェナクまたはその非毒性塩の錠剤とを含有するハードカプセルである前項 1 4 記載の製剤、
- 1 9. 水溶性ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースである前項
- 10 1 8 記載の製剤、
- 2 0. M C T がトリカプリリンである前項 1 4 乃至 1 8 のいずれかに記載の製剤、
- 2 1. ジクロフェナクまたはその非毒性塩とオルノプロスチルとを含有する医薬組成物を投与することを特徴とするジクロフェナクまたはその非毒
- 15 性塩が誘発する消化器障害および／または腎障害を軽減する方法、
- 2 2. ジクロフェナクまたはその非毒性塩を投与する前または同時にオルノプロスチルを投与する前項 2 1 に記載のジクロフェナクまたはその非毒性塩が誘発する消化器障害および／または腎障害を軽減する方法、
- 2 3. オルノプロスチルを有効成分として含有する腎障害の予防および／
- 20 または治療剤、および
- 2 4. オルノプロスチルを投与することを特徴とする腎障害の予防および／または治療方法に関する。

図面の簡単な説明

- 25 図 1 は、製剤例 1 および 2 で得られた本発明合剤の 1 例のソフトカプセル製剤の構成を示す。

図 2 は、製剤例 3 で得られた本発明合剤の 1 例のハードカプセル剤－1 の構成を示す。

図 3 は、製剤例 4 で得られた本発明合剤の 1 例のハードカプセル剤－2 の構成を示す。

5

発明の詳細な説明

本発明において用いられるジクロフェナクとしては、フリーのカルボン酸体、またはその非毒性塩（例えば、ナトリウム、カリウムのようなアルカリ塩、マグネシウム、カルシウムのようなアルカリ土類塩等）、または
10 それらの混合物が用いられ、好ましくは非毒性塩（特にナトリウム塩）、または非毒性塩とフリーのカルボン酸体との混合物の形態である。

本発明に用いられるオルノプロスチルとしては、オルノプロスチル自身またはその、 α －、 β －または γ －シクロデキストリン包接化合物が含まれるが、好ましくはオルノプロスチル自身である。

15 ジクロフェナクまたはその非毒性塩と、オルノプロスチルとの組み合わせとは、両者をひとつの製剤に配合した形（配合剤）で投与する形態でもよく、また別々に調製された製剤を投与する形態（併用投与）でもよいことを意味するが、好ましくは配合剤の形態である。いずれの場合も、通常、経口で投与される。

20 本発明の医薬組成物（製剤）は、解熱、鎮痛、消炎作用を有しており、ジクロフェナクまたはその非毒性塩が作用効果を示す疾患、例えば、慢性関節リウマチ、リウマチ熱、変形性関節症、強直性脊椎炎、変形性脊椎症、間接周囲炎（肩関節周囲炎等）、頸肩腕症候群、腱膜炎、神経痛、関節痛、筋肉痛、腰痛、手術後・外傷後・抜歯後の痛み、炎症、捻挫痛、打撲痛、
25 歯痛、頭痛、痛風の痛み、月経痛、月経困難症、後陣痛、骨盤内炎症、骨盤内炎症、膀胱炎、前眼部炎症および／または急性上気道炎（感冒、かぜ

症候群、咽・喉頭炎等)の治療および/または予防剤として用いることができる。

本発明の製剤では、オルノプロスチルの消化管内での放出時期をジクロフェナクまたはその非毒性塩(以下、特に断りのない限り、単にジクロフェナクと表記する。)のそれより早くするか、または両者を同時にすることによって、有効性を減弱させることなく、消化器障害の出現、腎障害の増悪化を大きく抑えることができる。

すなわち、併用投与の場合、オルノプロスチルを、ジクロフェナクの前投与またはジクロフェナクと同時に投与することで、ジクロフェナクによる消化器障害、腎障害をより軽減できる。オルノプロスチルの投与時期として、好ましくはジクロフェナクの投与0分前(同時投与または直前投与)から60分前、より好ましくは、ジクロフェナクの投与0分前(同時投与または直前投与)から15分前、特に好ましくは、ジクロフェナクの投与0分前(同時投与または直前投与)から10分前である。

配合剤の場合は、投与後、オルノプロスチルを放出した後または放出と同時に、ジクロフェナクを放出するような放出パターンを示すように製剤化したものを使用することが好ましい。さらに、オルノプロスチル、ジクロフェナクともに同じ部位で放出することが好ましく、特に共に胃で放出することが好ましい。

例えば、配合剤として、

- 1) オルノプロスチルとジクロフェナクを混合したソフトカプセル、
- 2) オルノプロスチルとジクロフェナクを混合した錠剤、
- 3) ジクロフェナクを核にし、オルノプロスチルでコーティングした錠剤、
- 4) オルノプロスチルを含有する溶液と、ジクロフェナクとを含有するソフトカプセルを含有するハードカプセル、
- 5) オルノプロスチルを含有する顆粒、カプセルまたは錠剤と、ジクロフ

エナクを含有する顆粒、カプセルまたは錠剤をと含有するハードカプセル等が挙げられる。

本発明で用いるオルノプロスチルの安定化剤とは、中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT)、糖、糖アルコール、オリゴ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、
5 ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルピロリドン、メタクリル酸コポリマー等が含まれる。好ましくは、MCT、糖であり、より好ましくは、MCTである。

10 本発明で用いる中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) とは、グリセリド中の脂肪酸部分がカプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸等のものであり、脂肪酸部分はすべて同一であってもよいし異なってもよく、例えば、トリカプロイン、トリカプリリン、トリカプリン、トリラウリン等が挙げられる。好ましくはトリカプリリン、トリカプリンであり、より好ましくはトリカプリリンである。
15

本発明で用いる懸濁化剤には、モノステアリン酸グリセリド、硬化油、ポリソルベート 80 等が含まれる。

本発明で用いる、水溶性ポリマー（コーティング剤として使用する）とは、セルロース類（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル
20 セルロース、メチルセルロース等）、合成高分子類（ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メタクリル酸コポリマー等）、ゼラチン等が挙げられ、好ましくは、セルロース類、合成高分子類、より好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸コポリマーが挙げられる。これらの水溶性ポリマーは、単独で、または二種以上を混合して使用できる。コー
25 ティング剤には、水溶性ポリマー以外に、通常、可塑剤（ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル等）も含有する。

[製造方法]

本発明医薬組成物の構成成分であるジクロフェナクおよびオルノプロスチルはともに、すでに上市されている薬物であり、公知の方法により製造することができる。

- 5 併用投与の場合、それぞれ上市された剤型をそのまま用いてもよいし、公知の方法に準じて製剤化した剤型（錠剤、丸剤、カプセル剤（ハードカプセルおよびソフトカプセル）、散剤、顆粒剤等）を用いてもよい。例えば、各活性物質を、賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、潤沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定化剤（中鎖脂肪酸トリグリセリド、糖、糖アルコール、オリゴ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルピロリドン、メタクリル酸コポリマー等）、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）、懸濁化剤（モノステアリン酸グリセリド、硬化油、ポリソルベート80等）と混合し、常法に従って製剤化できる。また必要によりコーティング剤（水溶性ポリマー（セルロース類（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート）、合成高分子類（ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メタクリル酸コポリマー等）、ゼラチン等）、白糖、可塑剤（ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル等）等）による被覆（2以上の層で被膜していてもよい。）することにより目的とする製剤を得ることができる。
- 10 20 25 配合剤も、以下に述べる方法、後述する製剤例に記載の方法または、公知の方法に準じて製造することができる。

1) オルノプロスチルとジクロフェナクを混合したソフトカプセルの製法:

各活性成分を安定化剤（中鎖脂肪酸トリグリセリド、糖、糖アルコール、オリゴ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルピロリドン、メタクリル酸コポリマー等）と共に溶解・分散させ、懸濁化剤（モノステアリン酸グリセリド、硬化油、ポリソルベート80等）を加え得られた処方液を常法に従って、ゼラチン、グリセリン、糖アルコール等からなるソフトカプセル剤皮を用いてソフトカプセル化することで、目的とするソフトカプセルが得られる。

2) オルノプロスチルとジクロフェナクを混合した錠剤の製法:

オルノプロスチルに賦形剤（ラクトース、マルトース、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、トレハロース等）、安定化剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルピロリドン、メタクリル酸コポリマー、オリゴ糖、中鎖脂肪酸トリグリセリド等）を加え粉末化して、オルノプロスチル顆粒を得る。

得られた顆粒とジクロフェナクおよび賦形剤（スターチ、微結晶セルロース、ラクトース、マルトース、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、トレハロース等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール）、崩壊剤（クロスボビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）等と混合し、常法に従って錠剤化を行うことで、目的とする錠剤が得られる。また、必要によりコーティング剤（水溶性ポリマ

ー（セルロース類（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース等）、合成高分子類（ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メタクリル酸コポリマー等）、ゼラチン等）、可塑剤（ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル等）、オパドライ
5 等）による被覆を施すことも可能である。

3) ジクロフェナクを核にし、オルノプロスチルでコーティングした錠剤の製法：

ジクロフェナクと賦形剤（スターチ、微結晶セルロース、ラクトース、マルトース、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、トレハロース等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール）、崩壊剤（クロスボ
10 ビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、溶解補助剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸コポリマー、ポリビニルピロリドン、マクロゴール等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）等と混合し、常法に
15 従って錠剤化を行う。

得られた錠剤に対してオルノプロスチルと共に安定化剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルピロリドン、
20 メタクリル酸コポリマー、オリゴ糖、中鎖脂肪酸トリグリセリド等）、コーティング剤（水溶性ポリマー（セルロース類（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、等）、合成高分子類（ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メタクリル酸コポリマー等）、ゼラチン等）、可塑剤（ポリエチレングリコール、クエン酸
25 トリエチル等）、オパドライ等）を用いて常法に従ってコーティングを行い目的とする錠剤が得られる。

4) オルノプロスチルを含有する溶液、ジクロフェナクを含有するソフトカプセルを含有するハードカプセルの製法:

上記1) の手法に準じて得られるジクロフェナク含有ソフトカプセルとオルノプロスチルを安定化剤(中鎖脂肪酸トリグリセリド、糖、糖アルコール、オリゴ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルピロリドン、メタクリル酸コポリマー等)に溶解・懸濁させた処方液を常法に従ってハードカプセル(ゼラチンもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース)に充填し、カプセル結合部分をシールすることによって目的とするカプセル剤が得られる。

5) オルノプロスチルを含有する顆粒、カプセルまたは錠剤、ジクロフェナクを含有する顆粒、カプセルまたは錠剤を含有するハードカプセルの製法:

上記1)、2)、3)の方法に準じて得られるオルノプロスチルのソフトカプセル、顆粒および錠剤に同様の方法で得られるジクロフェナクのソフトカプセル、顆粒および錠剤を常法に従ってハードカプセル(ゼラチンもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース)に充填し目的とするカプセル剤が得られる。

[投与量]

20 ジクロフェナクおよびオルノプロスチルの投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、それぞれ、通常、成人一人あたり、1日量として、10mgから200mgの範囲、および0.1μgから20μgの範囲で、1日1回から数回に分けて経口投与される。

もちろん、各構成成分の投与量は、種々の条件によって変動するので、
25 上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

〔薬理活性〕

- 本発明医薬組成物は、NSAIDとしての解熱、鎮痛、消炎効果等の薬効に優れ、慢性関節リウマチ、リウマチ熱、変形性関節症、強直性脊椎炎、変形性脊椎症、間接周囲炎（肩関節周囲炎等）、頸肩腕症候群、腱膜炎、
- 5 神経痛、関節痛、筋肉痛、腰痛、手術後・外傷後・抜歯後の痛み、炎症、捻挫痛、打撲痛、歯痛、頭痛、痛風の痛み、月経痛、月経困難症、後陣痛、骨盤内炎症、背盤内炎症、膀胱炎、前眼部炎症および／または急性上気道炎（感冒、かぜ症候群、咽・喉頭炎等）の治療および／または予防剤として用いることができる。
- 10 本発明医薬組成物は、消化器障害および／または腎障害が極めて少なく、さらに、オルノプロスチルは少量で優れた消化器障害および／または腎障害軽減作用を示し、かつ下痢等の副作用も極めて少ない。

発明を実施するための最良の形態

- 15 以下に、実施例として、製剤例および実験例（薬理試験、製剤の溶出試験、血中動態試験）を示すが、これらは本発明をよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

各実施例中で用いた略号は、以下の意味を表す。

D i = ジクロフェナクナトリウム、

- 20 I n = インドメタシン、

A c = アセメタシン、

O U = オルノプロスチル、

M I = ミソプロストール、

G C = グリセロール。

25

製剤例 1 : ソフトカプセル剤 - 1

トリカプリリン 528 g にモノステアリン酸グリセリン (MGS-B) 72 g を添加し、約 65℃ に加温して MGS-B を溶解する。冷却後、オルノプロスチル含有トリカプリリン溶液 (60 mg / 300 g) 300 g を添加し、混合する。さらにジクロフェナクナトリウム 300 g を加え攪拌し、マイコロイダーを用いて継子を粉碎したのち 180 μ m (80 mesh) 篩で篩過する。篩過液を減圧脱泡して処方液とする。

上記の処方液をゼラチン、濃グリセリン、D-ソルビトール液からなるソフトカプセル皮膜を用いて常法により充填、成形、乾燥を行いソフトカプセル化することにより、下記処方のソフトカプセル剤 (合計 12,000 カプセル) を製造した。図 1 にこのソフトカプセル剤の構成を示す。図中、1 は O U の M C T 溶液に、D i が分散した相を示す。

ソフトカプセル剤-1 の処方

| | | |
|----|---------------|--------|
| 15 | 処方液の成分 | 量 (mg) |
| | オルノプロスチル | 0.005 |
| | ジクロフェナクナトリウム | 25 |
| | モノステアリン酸グリセリン | 6 |
| | トリカプリリン | 69 |
| 20 | ソフトカプセル剤皮の成分 | |
| | ゼラチン | 50 |
| | 濃グリセリン | 5 |
| | D-ソルビトール液 | 15 |
| | 合計 | 170mg |

製剤例 2 : ソフトカプセル剤 - 2

製剤例 1 に記載の方法を用いて、図 1 に構成を示す下記処方ソフトカプセル剤を製造した。

5

ソフトカプセル剤 - 2 の処方

| 処方液の成分 | | 量 (mg) |
|--------------|---------------|--------|
| オルノプロスチル | | 0.005 |
| ジクロフェナクナトリウム | | 25 |
| 10 | モノステアリン酸グリセリン | 6 |
| ポリソルベート 80 | | 3 |
| トリカプリリン | | 66 |
| ソフトカプセル剤皮の成分 | | |
| ゼラチン | | 50 |
| 15 | 濃グリセリン | 5 |
| D-ソルビトール液 | | 15 |
| 合計 | | 170mg |

製剤例 3 : ハードカプセル剤 - 1

- 20 オルノプロスチル含有トリカプリリン溶液（組成物 1）、および製剤例 1 に記載の方法（ただし、オルノプロスチルは添加しない）を用いて製造したジクロフェナクナトリウムを含有するソフトカプセル（組成物 2）を常法により、1 号ゼラチンハードカプセルに充填することにより、図 2 に構成を示すようにハードカプセル（2）1 個の中に、OU の MCT 溶液（
- 25 3）、Di 含有カプセル（4）1 個を含有する、下記処方のハードカプセル剤を製造した。

ハードカプセル剤－１の処方

| | | |
|----|---------------|--------|
| | 組成物 １ の成分 | 量 (mg) |
| | オルノプロスチル | 0.005 |
| 5 | トリカプリリン | 100 |
| | 組成物 ２ の成分 | |
| | ジクロフェナクナトリウム | 25 |
| | モノステアリン酸グリセリン | 6 |
| | ポリソルベート 80 | 3 |
| 10 | トリカプリリン | 66 |
| | ソフトカプセル剤皮の成分 | |
| | ゼラチン | 50 |
| | 濃グリセリン | 5 |
| | D-ソルビトール液 | 15 |
| 15 | 合計 | 270mg |

製剤例 4 : ハードカプセル剤－ 2

1) オルノプロスチル含有シームレスソフトカプセル (組成物 1) の製造

オルノプロスチル 50 mg をトリカプリリン 34 g 中に溶解し、ゼラチン 54 g と濃グリセリン 6 g から成る剤皮を用いて常法によりシームレスソフトカプセル (合計 10,000 カプセル) を調製した。

2) ジクロフェナク錠 (組成物 2) の製造

ジクロフェナクナトリウム 250 g および造粒乳糖 786 g、結晶セルロース 280 g、カルボキシメチルスターチナトリウム (CMS-Na と標記する。) 70 g、ステアリン酸マグネシウム 14 g を混合圧縮し、素錠を得た。ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC と標記する。)、タルク、ポリエチレングリコール 6000 (PEG6000 と標記する。) からなるコーティング液 (重量比 = 10 : 1 : 1) を用いてパンコーティ

ング機により錠剤重量に対して20%のコーティングを行い、ジクロフェナク錠（合計10,000錠）を得た。

3) ゼラチンハードカプセルの製造

上記のシームレスソフトカプセル（組成物1）およびジクロフェナク錠（組成物2）をゼラチンハードカプセルに充填することで、図3に構成を示すようにハードカプセル（2）1個の中に、OU含有シームレスソフトカプセル（5）1個およびDi錠（6）1個を含有するハードカプセル剤（合計10,000カプセル）を製造した。

10

ハードカプセル剤-2の処方

| 組成物1の成分 | | 量(mg) |
|--------------|--|---------|
| オルノプロスチル | | 0.005 |
| トリカプリリン | | 3.4 |
| ソフトカプセル剤皮の成分 | | |
| ゼラチン | | 5.4 |
| 濃グリセリン | | 0.6 |
| 組成物2の成分 | | |
| ジクロフェナクナトリウム | | 25 |
| 造粒乳糖 | | 78.6 |
| 結晶セルロース | | 28 |
| CMS-Na | | 7 |
| ステアリン酸マグネシウム | | 1.4 |
| HPMC | | 23.3 |
| タルク | | 2.3 |
| PEG6000 | | 2.3 |
| 合計 | | 177.3mg |

25

実験例1：NSAID誘発胃潰瘍に対するオルノプロステルの効果

(1) NSAID誘発胃潰瘍に対する効果（非炎症モデル）

自由摂水下で16～24時間絶食させたLew/Crj系雄性ラットの体重を測定後、各群の体重の平均がほぼ均一になるように群分けした。検
5 体液（各NSAID懸濁液と、OU非含有溶液またはOU溶液を同時に併用（それぞれ、OU非含有溶液投与群、OU溶液投与群と呼ぶ。））を経口投与し、4時間後に頸椎脱臼によりラットを致死せしめ、胃を摘出した。なお、胃粘膜障害の観察を容易にするために、検体液投与3時間30分後に4%ブリーリアント・ブルー6B（brilliant blue 6B）生理食塩液を尾
10 静脈より0.5ml注入した。摘出した胃は、内部に生理食塩液を充填し、さらにそれを10%中性緩衝ホルマリンに浸して固定した。固定後、大彎に沿って切開し、生理食塩液中で軽く洗浄後、潰瘍発生の有無の観察および潰瘍の長さを測定した。潰瘍抑制率（OU非含有溶液投与群の潰瘍の長さに対するOU溶液投与群の潰瘍の長さの比率）を算出した。なお、検体液
15 の調整には以下の媒体を用いた。

- ・各NSAID懸濁液：0.5%メチルセルロース懸濁液、
- ・OU非含有溶液またはOU溶液：0.5%エタノール含有リン酸緩衝液（pH7.4）。

NSAID投与量設定のための予備試験（検体液として、各NSAID
20 懸濁液のみを投与した。）の結果、各NSAID投与群同士で同程度の潰瘍を誘発させる投与量として、DiおよびAcは30mg/kg、Inは20mg/kgであったので、本試験および以後の試験ではこれらの投与量を用いた。

(2) 炎症モデルにおける鎮痛効果、NSAID誘発胃潰瘍に対する効果

25 Lew/Crj系雄性ラットの体重測定後、エーテル麻酔下にて左側後肢足蹠皮内に流動パラフィンに懸濁せしめたマイコバクテリウム・ブチ

リカム (Mycobacterium Butyricum) 0.1ml /匹を投与し、起炎した。なお、この日を起炎処置 1 日とした。起炎処置 2 1 日に体重を測定後、右側後肢足首関節を 4 ～ 5 秒間隔で 5 回屈曲、伸展刺激し、5 回とも啼鳴反応を示すラットを選び各群の平均体重がほぼ均一になるように群分けした。

- 5 なお、測定前日より自由摂水下で 1 6 ～ 2 4 時間絶食した。検体液 (各 NSAID 懸濁液と、OU 非含有溶液または OU 溶液を同時に併用) を経口投与し、投与後 1 時間より 4 時間まで 1 時間間隔で啼鳴反応を観察した。各測定時に、上記と同様の刺激を加え、5 回の試行のうち 5 回とも啼鳴を
- 10 発しなかった場合を啼鳴反応陰性と判定した。検体液投与後の 4 回の判定で 1 回以上啼鳴反応陰性であったラットを鎮痛効果有りとし、有効率 (鎮痛効果のあった動物数 / 実験動物数) を算出した。また (1) と同様にし
- て、潰瘍抑制率を算出した。(1) および (2) の測定結果を表 1 に示す。

表 1 : NSAID および OU 同時投与における抗潰瘍効果、
鎮痛効果 (ラット経口投与、非炎症モデルおよび炎症モデル)

| 薬物 (投与量) | (1) 非炎症モデル | | (2) 起炎モデル | |
|--------------------------------|------------|-----------|------------------|--|
| | 潰瘍抑制率 (%) | 潰瘍抑制率 (%) | 鎮痛効果 有効率 (例数) | |
| 発明 Di (30mg/kg) +OU (3 μg/kg) | 67.30 | 45.20 | 8/10 | |
| 比較1 In (20mg/kg) +OU (3 μg/kg) | 15.80 | 29.40 | 5/10 | |
| 比較2 Ac (30mg/kg) +OU (3 μg/kg) | 37.70 | 0 | 8/10 | |

- 15 表 1 から、Di + OU 投与群 (発明) の組み合わせは、In + OU 投与群 (比較 1)、Ac + OU 投与群 (比較 2) の組み合わせと比べて、鎮痛効果 (主作用) および潰瘍抑制効果 (副作用軽減作用) とともに強力で最適の組み合わせであることがわかる。

- また、各々の NSAID における鎮痛効果有効率は、OU 投与群および
- 20 OU 非投与群において同等であり、OU 投与は NSAID の鎮痛効果に影響

響を与えなかった。

実験例 2 : ジクロフェナク誘発胃潰瘍に対するオルノプロスチルまたはミソプロストールの抑制効果の比較

- 5 自由摂水下で 16 ~ 24 時間絶食させた L e w / C r j 系雄性ラットの体重を測定後、各群の体重の平均がほぼ均一になるように群分けした。検体液 (D i の 30 m g / k g 懸濁液と、O U 非含有溶液または O U 溶液、または M I 非含有溶液または M I 溶液を同時に併用) を経口投与し、4 時間後に頸椎脱臼によりラットを致死せしめ、胃を摘出した。以下、実験例
- 10 1 に従って、潰瘍抑制率 (各 P G (O U、M I) 非含有溶液投与群の潰瘍の長さに対する各 P G (O U、M I) 溶液投与群の潰瘍の長さの比率) を算出した。なお、検体液の調整には以下の媒体を用いた。結果を表 2 に示す。
- ・ D i 懸濁液 : 0.5% メチルセルロース懸濁液、
 - 15 ・ 各 P G (O U、M I) 非含有溶液または O U および M I 溶液 : 0.5% エタノール含有リン酸緩衝液 (p H 7.4)。

表 2 : ジクロフェナク誘発胃潰瘍に対するオルノプロスチルおよびミソプロストールの抑制効果

20

| 薬物 (投与量) | | 潰瘍抑制率 (%) |
|----------|----------------------------------|-----------|
| 発明 | Di (30mg/kg) +OU (3 μ g/kg) | 67.3 |
| 比較 | Di (30mg/kg) +MI (30 μ g/kg) | 56.0 |

表 2 から、ジクロフェナク誘発胃潰瘍に対して、オルノプロスチルはミソプロストールに比し 10 倍以上の抗潰瘍活性を示した。

実験例 3 : 下痢誘発作用 (ラット、経口投与)

下痢誘発作用は、オルノプロスチルおよびミソプロストールではそれぞれ、 $400 \mu\text{g}/\text{kg}$ (0例/5例) 以上、および 50 、 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$
5 (各 0 例/5 例、1 例/5 例) であり、安全域 (最大無毒性量) ではオルノプロスチルはミソプロストールと比べて 8 倍以上である (括弧内の数値は下痢誘発動物数/実験動物数を意味する)。

以上の実験 1 ~ 3 の結果から、NSAID と PG との組み合わせとして、Di と OU の組み合わせが最適であることがわかる。

10

実験例 4 : ジクロフェナクとオルノプロスチルの投与時期と抗潰瘍効果

オルノプロスチル溶液の投与時期を、NSAID (ジクロフェナクナトリウム) 懸濁液投与前、NSAID 懸濁液投与と同時に (直前投与)、NSAID 懸濁液投与後とした場合における潰瘍抑制効果 (潰瘍発生率 = 潰瘍
15 発生動物数/実験動物数、および潰瘍抑制率) を測定した。結果を表 3 に示す。

表3：オルノプロスチルの投与時期とジクロフェナックナトリウム
誘発胃潰瘍に対する抑制効果の関係（ラット経口投与）

| OUの 投与時期 | 潰瘍発生率 (例数) | 潰瘍抑制率 (%) | 抗潰瘍係数* |
|-------------|---------------|--------------|--------|
| Di投与の60分前 | 7/8 | 85.1 | 97.3 |
| Di投与の30分前 | 7/8 | 49.2 | 56.2 |
| Di投与の10分前 | 5/8 | 78.2 | 125.1 |
| Di投与の5分前 | 6/8 | 75.7 | 100.9 |
| Di投与の0分前 | 7/8 | 76.0 | 86.9 |
| Di投与の5分後 | 7/8 | 6.2 | 7.1 |
| Di投与の10分後 | 8/8 | 28.8 | 28.8 |
| Di投与の30分後 | 7/8 | 14.1 | 16.1 |
| Di投与の60分後 | 6/8 | 3.1 | 4.1 |

*抗潰瘍係数＝潰瘍抑制率／潰瘍発生率

潰瘍抑制効果は、OUの投与時期としてDiと同時にまたはDiの投与前、特にDiの投与10分前から5分前（抗潰瘍係数を指標にした）が効果的
5 であったが、後投与では効果が減弱した。

実験例5：本発明製剤の溶出試験

製剤例1で製造した製剤の有効成分（OUおよびDi）の溶出試験（回
転バスケット法：250rpm、溶出液：人工胃液（0.25% SDS，pH1.
10 4の等張液（500m1）、37℃）を行った。結果を表4に示す。

表 4 : 人工胃液中での本発明製剤の有効成分 (OU、Di) の溶出率

| 時間 (分) | OU溶出率 (%) | Di溶出率 (%) |
|--------|-----------|-----------|
| 0 | 0 | 0 |
| 10 | 42 | 24 |
| 15 | 104 | 40.9 |
| 20 | 98 | 45 |
| 30 | 105 | 50.5 |

5

表 4 より、本発明製剤を投与後、胃内において、オルノプロスチルが溶出し、その後 (5 ~ 10 分の時間差で) ジクロフェナクが溶出することが十分に予想できる。

10 実験例 6 : 本発明製剤の消炎効果 (ジクロフェナクの血中濃度)

自由摂水下で固形飼料 (DS-5 (商品名) ; オリエンタル酵母工業 (株) 、200 g / 回 / 日) で飼育した雌性ビーグル犬 (10 ~ 15 ヶ月齢、総数 5 匹) に、後述する Di 含有製剤検体 (Di の投与量として 75 mg に相当する個数) を給餌 1 時間後に、強制的に経口投与した。さらにその

15 直後に胃カテーテルにより、水 (10 ml) を強制的に経口投与した。検体の投与前、投与 0.5、1、2、3、4、6 および 24 時間後に、橈側皮静脈から血液を採取した。採取した血液を遠心分離 (4℃、3000 rpm、15 分) して、血漿を得た。得られた血漿について Di の濃度を測定した。

さらに、同様の実験操作を 1 週間毎に、Di 含有製剤検体 (下記参照)

20 を替えて、各実験動物で 2 回 (合計で 3 回) 行った。測定した Di の血中

濃度推移から、 C_{max} （最大血中濃度）、 T_{max} （投与開始から、最大血中濃度に到達するまでの時間）、AUC（曲線下面積）（平均値）を算出した。結果を表5に示す。

Di含有製剤検体

- 5 ・Di+OU合剤：製剤例1で製造した製剤（Di(25mg)+OU(5 μ g)の合剤）
 ・Di単独製剤：ボルタレン錠（商品名）（Di(25mg)の単独製剤）（市販単独製剤）
 ・Di+MI合剤：アースロテック錠（商品名）（Di(75mg)+MI(200 μ g)の合剤）（市販合剤）

10

表5：本発明製剤の消炎効果（ジクロフェナックの血中濃度）（ $n=5$ ）

| 投与製剤 (単剤当たりの薬物含量、投与数量) | C_{max} (μ g/ml) | T_{max} (hr) | AUC (μ g \cdot hr/ml) |
|---|----------------------------|-------------------|---------------------------------|
| Di(25mg)+OU(5 μ g)合剤（3錠）投与群 (発明：製剤例1) | 14.0 | 1.5 | 52.8 |
| Di(25mg)単独製剤（3錠）投与群 (比較製剤1：ボルタレン錠(商品名)、 市販単独製剤) | 11.2 | 5.8 | 52.6 |
| Di(75mg)+MI(200 μ g)合剤（1錠）投与群 (比較製剤2：アースロテック錠(商品名)、 市販合剤) | 6.7 | 19.4 | 21.1 |

- 15 表5より、本発明製剤は、比較製剤1，2に対して、同等以上の C_{max} を有しており、同等以上の効果（解熱、鎮痛、消炎）を有することが十分予測される。さらに、本発明製剤は、比較製剤1，2に対して、 T_{max} が早いことから、速効性を有していることが予測される。また、AUCにお

いて、本発明製剤は、比較製剤 1 とほぼ同等であることがわかった。

以上のことから本発明のジクロフェナクとオルノプルスチルの配合剤は、市販のジクロフェナク単独製剤や、市販のジクロフェナクとミソプロストールの合剤と同等またはそれ以上の効果（解熱、鎮痛、消炎効果）と速効性を有していることがわかる。

実験例 7：本発明製剤の副作用（胃潰瘍、下痢、嘔吐）軽減効果

自由摂水下で飼育したビーグル犬（7～8ヶ月齢）の体重を測定後、各群の体重の平均がほぼ均一になるように群分けした（各群 5 匹で、うち雌雄 2～3 匹ずつ）。先述した Di 含有製剤検体（Di の投与量として 225 mg に相当する個数）を、実験動物に強制的に経口投与した。さらにその直後に胃カテーテルにより、水（10 ml）を強制的に経口投与した。

ペントバルビタール（25 mg/kg）を静脈内投与して麻酔後、姿勢を横臥とし、検体投与 24 時間前、24 時間後に、動物用ビデオスコープ（VQ-7112A（商品名）、オリンパス工業（株））を胃内に挿入し、肉眼所見（胃粘膜のびらんの程度を観察）を記録し、幽門洞部胃粘膜の写真撮影を行った。また、4%ブリーリアント・ブルー 10 ml を静脈内投与し、色素注入所見として、幽門洞部胃粘膜の写真撮影を行い、この写真撮影から胃潰瘍の程度を判定した。

また、検体投与後 24 時間以内の下痢、嘔吐の発現の有無を観察した。

結果を表 6 に示す。

表6：本発明製剤の副作用（胃潰瘍、下痢、嘔吐）軽減効果

| 投与製剤 (単剤当たりの薬物含量、投与数量) | 潰瘍 発生率 | 下痢 発生率 | 嘔吐 発生率 |
|---|-----------|-----------|-----------|
| Di (25mg)+OU (5 μ g) 合剤 (9錠) 投与群 (発明：製剤例1) | 1/5 | 0/5 | 0/5 |
| Di (25mg) 単独製剤 (9錠) 投与群 (比較製剤1：ボルタレン錠 (商品名)， 市販単独製剤) | 5/5 | 0/5 | 0/5 |
| Di (75mg)+MI (200 μ g) 合剤 (3錠) 投与群 (比較製剤2：アースロテック錠 (商品名)， 市販合剤) | 5/5 | 4/5 | 2/5 |

(いずれも、発生数/動物数)

- 5 表6より、本発明製剤投与群は、比較製剤1、2投与群に比し、胃潰瘍の発生が1/5であり（本発明投与群で発生した胃潰瘍（1例のみ）について、その程度も比較製剤1、2投与群に比べて軽度であった。）、かつ嘔吐、下痢も全く発生していない。従って、本発明製剤は副作用が大幅に軽減された解熱、鎮痛、消炎剤であることがわかる。

10

実験例8：腎障害に対するオルノプルスチルの効果

- SPF/Crj系雄性ラット（9週齢）の体重を測定後、各群の体重の平均がほぼ均一になるように群分けした。給餌下で、48時間（ \pm 2時間）絶水したラットに50%グリセロール（媒体：生理食塩液）（10ml / kg）を皮下投与し、その48時間後にエーテル麻酔下で頸静脈より血液約1.5mlを採取する。オルノプロスチル（媒体：1%無水エタノール含有0.4%Tween80溶液）は、グリセロール投与直前に経口投与する。グリセロ
- 15

ール投与2時間後に給水した。採取した血液を遠心分離（約4℃、3000 rpm、15分）して血清を得た。得られた血清について、尿素窒素（UNと略する。）（ウレアーゼ・G1DH法）およびクレアチニン（CREと略する。）（クレアチナーゼ・F-DAOS法）を生化学自動分析装置（AU400（商品名）、オリンパス光学工業株式会社）にて測定した。結果を表7に示す。

表7：オルノプロスチルの腎障害誘発抑制効果

| 試験群 | 投与量 | UN (mg/dL) | CRE (mg/dL) |
|------|-----------------------|------------|-------------|
| 正常対照 | 媒体*（皮下）＋媒体** | 18.8 | 0.19 |
| 起炎対照 | GC（皮下）＋媒体** | 163.7 | 2.74 |
| 発明 | GC（皮下）＋OU（3 μ g） | 89.7 | 1.38 |
| | GC（皮下）＋OU（10 μ g） | 79.9 | 1.03 |

*：生理食塩液、**：1%エタノール含有0.4%Tween80溶液

10

表7より、オルノプロスチルは虚血性腎不全モデルであるグリセロール誘発腎障害（血清中のUN値、CRE値の上昇）を抑制しており、腎障害に有効であることがわかる。また、その投与量は実験例1で示したNSAIDに伴なう胃潰瘍抑制効果を示す投与量と同量である。従って、オルノプロスチルとジクロフェナクの合剤は、ジクロフェナクの有する腎障害の増悪化を軽減できることが予測できる。なお、腎障害抑制作用は、酸分泌抑制剤および／または防御因子増強剤では認められない効果である。

15

発明の効果

20

以上のデータから、ジクロフェナクまたはその非毒性塩とオルノプロスチルを組み合わせた本発明医薬組成物は、NSAIDとしての鎮痛効果等

の薬効および速効性に優れ、かつNSAIDおよびPGの副作用（消化器潰瘍、腎障害、および下痢／嘔吐作用）が少ないことが明らかである。

本発明医薬組成物の具体的な効果は以下の通りである。

- 1) NSAID (Di, In, Ac) とOUとの併用投与での組み合わせを比較すると、Di + OU投与群（発明）が胃潰瘍抑制効果において最適であり、かつOU併用投与はNSAID (Diを含む) の鎮痛効果に影響を与えなかった（実験例1, 表1）。
- 2) Di + OU投与群（発明）は、Di + MI投与群に比べて有用性において80倍以上優れていた（10倍以上の潰瘍抑制作用（実験例2, 表2）と8倍以上の安全域、下痢誘発作用としては1/8以下）（実験例3）を有する）。
- 3) Diに対するOUの潰瘍抑制効果は、Diと同時に、またはDiの投与前、特にDi投与の5分から10分前が効果的であった（実験例4, 表3）。また、本発明配合剤（例えば、製剤例1で製造した配合剤）がこの併用投与実験の結果に合致した配合剤（OUがDiより先に溶出する）であることを確認した（実験例5, 表4）。
- 4) 本発明配合剤（Di + OU配合剤）、市販ボルタレン錠（商品名）（Di単独製剤）、市販アースロテック錠（商品名）（Di + MI配合剤）をイヌに投与した際のDiの血中動態を比較すると、本発明配合剤は他の市販2製剤に比し、 C_{max} の増大および T_{max} の短縮が認められた（実験例6, 表5）。このことから、本発明配合剤は市販の2製剤に比べてジクロフェナクの効果（鎮痛、解熱、消炎作用）の増強およびその速効性が期待できる。
- 5) 本発明配合剤、ボルタレン錠（商品名）、アースロテック錠（商品名）をイヌに投与し、副作用（胃潰瘍誘発および下痢／嘔吐発症）について比較検討した結果、本発明配合剤は胃潰瘍誘発および下痢／嘔吐の発症が

他の市販 2 製剤に比し少なく、有用な製剤であることが明らかとなった（実験例 7，表 6）。

また、

- 6) オルノプロスチルが、ジクロフェナク誘発胃潰瘍を抑制する同じ投与
5 量で、腎障害の治療・予防に有効であることが判明した（実験例 8，表 7）
）。従って、本発明の O U と D i の組み合わせは、ジクロフェナクが有する副作用の腎障害の増悪化を軽減することも期待できる。

請求の範囲

1. ジクロフェナクまたはその非毒性塩とオルノプロステルとを含有する医薬組成物。
5
2. 解熱、鎮痛および／または消炎剤である請求の範囲 1 記載の医薬組成物。
3. 慢性関節リウマチ、リウマチ熱、変形性関節症、強直性脊椎炎、変
10 形性脊椎症、間接周囲炎、頸肩腕症候群、腱髄炎、神経痛、関節痛、筋肉
痛、腰痛、手術後・外傷後・抜歯後の痛み、炎症、捻挫痛、打撲痛、歯痛、
頭痛、痛風の痛み、月経痛、月経困難症、後陣痛、骨盤内炎症、背盤内炎
症、膀胱炎、前眼部炎症および／または急性上気道炎の治療および／また
は予防剤である請求の範囲 2 記載の医薬組成物。
15
4. ジクロフェナクまたはその非毒性塩が誘発する消化器障害および／また
は腎障害が軽減された請求の範囲 2 または 3 記載の医薬組成物。
5. ジクロフェナクまたはその非毒性塩が誘発する消化器障害が軽減された
20 請求の範囲 4 記載の医薬組成物。
6. 消化管内で、ジクロフェナクまたはその非毒性塩の放出と同時または
はその放出前にオルノプロステルが放出される請求の範囲 1 記載の医薬組
成物の製剤。
25
7. ジクロフェナクまたはその非毒性塩、オルノプロステルおよびオル

ノプロスチルの安定化剤を含有する請求の範囲 6 記載の製剤。

8. さらに、懸濁化剤を含有する請求の範囲 7 記載の製剤。

5 9. ジクロフェナクとオルノプロスチルを混合したソフトカプセルである請求の範囲 6 乃至 8 のいずれかに記載の製剤。

10 10. オルノプロスチルとジクロフェナクを混合した錠剤である請求の範囲 6 または 7 記載の製剤。

11. ジクロフェナクを核にし、オルノプロスチルでコーティングした錠剤である請求の範囲 6 または 7 記載の製剤。

12. オルノプロスチルを含有する溶液とジクロフェナクを含有するソフトカプセルとを含有するハードカプセルである請求の範囲 6 または 7 記載の製剤。

13. オルノプロスチルを含有する顆粒、カプセルまたは錠剤と、ジクロフェナクを含有する顆粒、カプセルまたは錠剤とを含有するハードカプセルである請求の範囲 6 または 7 記載の製剤。

14. オルノプロスチルの安定化剤が中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) である請求の範囲 7 記載の製剤。

25 15. オルノプロスチルが溶解し、ジクロフェナクまたはその非毒性塩が分散している MCT 液を含有するカプセルである請求の範囲 14 記載の

製剤。

16. オルノプロスチルのMCT溶液とジクロフェナクまたはその非毒性塩を含有する錠剤またはカプセルとを含有するハードカプセルである請求の範囲14記載の製剤。

17. オルノプロスチルのMCT溶液を含有するカプセルとジクロフェナクまたはその非毒性塩を含有する錠剤またはカプセルとを含有するハードカプセルである請求の範囲14記載の製剤。

10

18. オルノプロスチルのMCT溶液を含有するカプセルと、水溶性ポリマーを含有するコーティング剤で被覆してなるジクロフェナクまたはその非毒性塩の錠剤とを含有するハードカプセルである請求の範囲14記載の製剤。

15

19. 水溶性ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求の範囲18記載の製剤。

20. MCTがトリカプリリンである請求の範囲14乃至18のいずれかに記載の製剤。

21. ジクロフェナクまたはその非毒性塩とオルノプロスチルとを含有する医薬組成物を投与することを特徴とするジクロフェナクまたはその非毒性塩が誘発する消化器障害および／または腎障害を軽減する方法。

25

22. ジクロフェナクまたはその非毒性塩を投与する前または同時にオ

ルノプロスチルを投与する請求の範囲 2 1 に記載のジクロフェナクまたはその非毒性塩が誘発する消化器障害および／または腎障害を軽減する方法。

2 3. オルノプロスチルを有効成分として含有する腎障害の予防および／または治療剤。

5

2 4. オルノプロスチルを投与することを特徴とする腎障害の予防および／または治療方法。

図 1

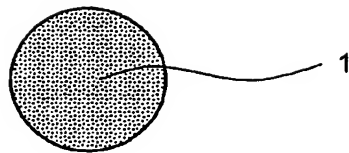


図 2

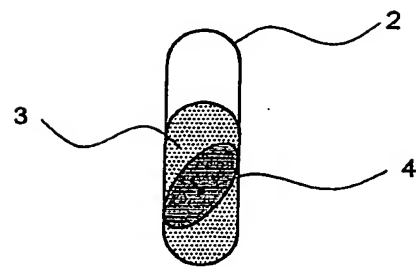
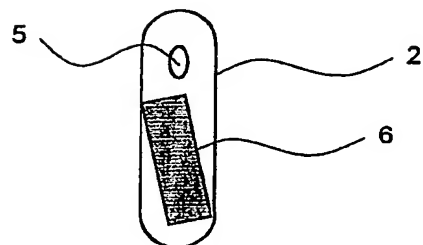


図 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01474

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/196, 31/5575, 9/20, 9/28, 9/48, 9/16, 47/14, 47/38,
A61P43/00, 29/00, 19/02, 19/00, 21/00, 25/06, 15/00, 19/06,
13/10, 27/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/196, 31/5575, 9/20, 9/28, 9/48, 9/16, 47/14, 47/38,
A61P43/00, 29/00, 19/02, 19/00, 21/00, 25/06, 15/00, 19/06,
13/10, 27/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | ARES J. J. et al., Gastroprotective agents for the prevention of NSAID-induced gastropathy, Current Pharmaceutical Design, 1998, Vol.4, No.1, pages 17 to 36; especially left column of page 20 | 1-20 |
| Y | | 23 |
| Y | PALLER Mark S. et al., Prostaglandins protect kidneys against ischemic and toxic injury by a cellular effect, Kidney Int., 1993, Vol.42, No.6, pages 1345 to 1354 | 23 |
| A | WO 96/03992 A1 (Loyola University of Chicago), 15 February, 1996 (15.02.96), & EP 767665 A1 & JP 10-503522 A | 1-20, 23 |
| A | EP 1068867 A2 (Sherman Bernard Charles), 17 January, 2001 (17.01.01), & JP 2001-39876 A | 1-20, 23 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 May, 2002 (13.05.02)

Date of mailing of the international search report
28 May, 2002 (28.05.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01474

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 21, 22, 24

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 21, 22 and 24 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(See extra sheet.)

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☒

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01474

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

The inventions as set forth in claims 1 to 20 of the present application relate to medicinal compositions comprising a combination of diclofenac with ornoprostil.

On the other hand, ornoprostil alone is used as the active ingredient in the invention as set forth in claim 23 and renal failure to be treated thereby is never restricted to those comprising diclofenac.

In case of drug use inventions wherein an active ingredient employed therein is not newly created in the inventions but an existing known substance, inventions are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a general inventive concept unless these inventions per se are specific use inventions on the basis of a single function mechanism found out concerning the above substance.

Such being the case, the invention as set forth in claim 23 and the group of inventions as set forth in claims 1 to 20 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/196, 31/5575, 9/20, 9/28, 9/48, 9/16, 47/14, 47/38, A61P43/00, 29/00, 19/02, 19/00, 21/00, 25/06, 15/00, 19/06, 13/10, 27/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/196, 31/5575, 9/20, 9/28, 9/48, 9/16, 47/14, 47/38, A61P43/00, 29/00, 19/02, 19/00, 21/00, 25/06, 15/00, 19/06, 13/10, 27/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリ* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|----------------|--|------------------|
| X Y | ARES J. J. et al, Gastroprotective agents for the prevention of NSAID-induced gastropathy, Current Pharmaceutical Design, 1998, Vol.4, No.1, pages 17 to 36, especially left column of page 20 | 1-20 23 |
| Y | PALLER Mark S. et al, Prostaglandins protect kidneys against ischemic and toxic injury by a cellular effect, Kidney Int., 1993, Vol.42, No.6, pages 1345-1354 | 23 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13.05.02

国際調査報告の発送日

28.05.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

4C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1998年7月)

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 21, 22, 24 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 21、22 及び 24 記載の発明は、治療による人体の処置方法に該当し、PCT17条(2)(a)(i) 及び PCT規則 39(iv) の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

(特別ページ参照。)

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 の続き

本願の請求の範囲1乃至20記載の発明は、ジクロフェナクとオルノプロステルとの併用による医薬組成物に関するものである。

これに対して、請求の範囲23記載の発明は、オルノプロステルのみを有効成分とするものであって、その予防又は治療対象である腎障害は、ジクロフェナクによるものになんら限定されるものではない。

医薬の用途発明とは、そこで使用する有効成分が、本願発明において新規に創製されたものではなく、既存の公知物質である場合には、当該物質について見出された単一の作用機序に一樣に基づく一群の特定用途自体にしか、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとはいえない。

したがって、本願の請求の範囲23記載の発明は、請求の範囲1乃至20記載の発明との関係において、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらない。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.